

14. Kyusyu study group Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:110-121.
15. Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al. Comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001;8:33-44.
16. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243-2252.
17. [Prosser LA](#), [Stinnett AA](#), [Goldman PA](#), et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000;132:769-779.
18. Nagata-Kobayasi S, Shimbo T, Matsui K, Fukui T. Cost-effectiveness of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease in Japan. *Intern J Cardiology* 2005;104:213-223.
19. Imperial Cancer Research Fund OXCHECK Study Group. Effectiveness of health checks conducted by nurses in primary care: results of the OXCHECK study after one year *BMJ* 1995;310:1099-1104.
20. Kanstrup H, Refsgaard J, Engberg M, et al. Cholesterol reduction following health screening in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2002;20:219-223.
21. Pignone MP, Phillips CJ, Atkins D, Teutsch SM, Mulrow CD, Lohr KN. Screening and treating adults for lipid disorders. *Am J Prev Med* 2001;3(Suppl):77-89.
22. Bankhead CR, Brett J, Bukach C, Webster P, Stewart-Brown S, Munafo M, Austoker J. The impact of screening on future health-promoting behaviours and health beliefs: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2003;7:1-92.
23. Norinder A, Persson U, Nilsson P, et al. Costs for screening, intervention and hospital treatment generated by the Malmö Preventive Project: a large-scale community screening programme. *J Intern Med* 2002;251:44-52.
24. Raftery JP, Yao GL, Murchie P, et al. Cost effectiveness of nurse led secondary prevention clinics for coronary heart disease in primary care: follow up of a randomized controlled trial. *BMJ* 2005;330:707-710.

(齊藤繭子)

XVII. 尿酸（対象疾患：高尿酸血症）

症状のない健常成人を対象に、高尿酸血症発見する目的で、尿酸を測定することは推奨されるか？

症状のない健常成人を対象に、尿酸を測定することは推奨できるともできないともいえない。（推奨レベル Ins）

1. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学

日本の痛風患者 30～60 万人、高尿酸血症 500 万人といわれており、とくに健診では若年肥満男性、男子学生における有所見率が高くなっている(1)。メタボリックシンドロームに関連する要因として動脈硬化性疾患の発症進展に関わるとされるが、冠動脈疾患の独立した危険因子かどうかは確定していない。日本人を対象とする前向きコホート研究では脳・心血管死亡の独立した危険因子とするものがみられるが、健診後の無症候性高尿酸血症に対する長期介入研究は見当たらなかった(2-5)。

2) 検査特性（感度、特異度などは良好か？）

ウレアーゼ・POD法による測定が主に行われている。基準値（中央値）は 男 3.7 ～ 7.5 (5.6) mg/dl、女 2.9 ～ 5.2 (4.0) mg/dl あたりだが、施設間差がみられる。分布からみた基準値では男女差を設定しているところが多いが、アウトカムからの検討は不十分であると考えられる。

3) 検査のリスク・費用（二次検査も含めて、リスクや費用は許容できるのか？）

通常の血液検査ですみ、費用、リスクとも低い。

4) 発見された疾患を治療するときのネットベネフィット

直接的に尿酸を低下させる治療が、健康アウトカムを改善させるかについての RCT は 1 論文しか見当たらなかった。この論文 (Borghi: J Cardiovasc Pharmacol 1993) は尿路結石患者の再発に対する食事・薬物療法の効果を検討したものであり、無症候者を対象とした RCT では尿酸値の低下をアウトカムとしたものしか見当たらなかった。

5) 早期発見後の治療が症状発現後の治療より優れた効果をもたらすか？

不詳

2. 健診項目の効果を検討した研究

1) 健診項目の効果を直接検討した RCT

検索したがなし

2) 健診項目の効果を検討した他の研究

検索したがなし

3) 健診項目に関して検討した費用効果分析

検索したがなし

3. 推奨レベル設定に関する考察

メタボリックシンドローム患者ならびに過剰飲酒者で異常率が高い。このような患者に高尿酸血症について指摘することにより、減量や節度ある飲酒への動機づけを高める効果は期待できる。しかし高尿酸血症を指摘することによって、行動変容がより強く引き起こされるのかについては明らかではない。

健診で発見された無症候の高尿酸血症に対して薬物治療を行うことによって、痛風発作、尿路結石、心血管イベントの抑制効果を検討したRCTはなく、USPSTF (US Preventive Services Task Force) ならびに TFCPS (Task Force on Community Preventive Services) には高尿酸血症のガイドラインはなかった。

参考文献

1. [Ogura T](#), [Matsuura K](#), [Matsumoto Y](#), [Mimura Y](#), [Kishida M](#), [Otsuka F](#), [Tobe K](#). Recent trends of hyperuricemia and obesity in Japanese male adolescents, 1991 through 2002. *Metabolism* 2004;53:448-453.
2. [Nagahama K](#), [Inoue T](#), [Iseki K](#), [Touma T](#), [Kinjo K](#), [Ohya Y](#), [Takishita S](#). Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:227-233.
3. [Nakanishi N](#), [Okamoto M](#), [Yoshida H](#), [Matsuo Y](#), [Suzuki K](#), [Tatara K](#). Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-530.
4. [Sakata K](#), [Hashimoto T](#), [Ueshima H](#), [Okayama A](#); [NIPPON DATA 80 Research Group](#). Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994. National Integrated Projects for Prospective Observation of Non-communicable Diseases and its Trend in the Aged. *Eur J Epidemiol* 2001;17:461-468.
5. [Taniguchi Y](#), [Hayashi T](#), [Tsumura K](#), [Endo G](#), [Fujii S](#), [Okada K](#). Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001;19:1209-1215.

(津下一代)

XVIII. AST、ALT、GGT（対象疾患：脂肪肝、アルコール性肝障害、ウイルス性肝疾患）

無症候の健常成人を対象に、脂肪肝、アルコール性肝障害、ウイルス性肝疾患を発見する目的で、「肝機能検査」を行なうことは推奨されるか？

そのような健診項目を実施することが推奨できるともできないともいえない。このような検査の有効性を示唆する証拠は不十分である。（推奨レベル Ins）

1. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学

一般人口の中での頻度を正確に評価した文献はみつけれない。

欧米では、一般人口を対象にした調査で、トランスアミナーゼ異常が7.9%あり、そのうちアルコール素因ありが13.5%、C型肝炎が7.0%、B型肝炎が0.9%など何らかの原因が想定される例は計31%で、残りの69%は非アルコール性脂肪肝と推定されるという報告がある(1)。職場健診の報告では、肝炎ウイルス陽性者とアルコール多飲者をあらかじめ除外して集計するとAST異常が13.4%あり非アルコール性脂肪肝が関与していると推定している(2)。

本邦では、地域健診で脂肪肝（超音波検査による）が7.1%あり、その背景因子として肥満が78%、常習飲酒が3.4%、糖尿病が1.8%、原因不明が17.2%という報告がある(3)。同じく地域住民健診で脂肪肝が27.4%（男性：32.9%、女性13.2%）で、男性では30歳代が最多で、女性では高齢者ほど頻度が高いという報告がある。飲酒量との相関を認めず、代謝症候群の一表現と考察している(4)。

職場健診では、非アルコール性脂肪肝が22.0%、アルコール多飲が12.6%、肝炎ウイルス陽性者が2.7%という報告(5)、同じく、超音波による脂肪肝が17.9%あり、脂肪肝の45.6%が肥満、常習飲酒者が14.7%、糖尿病が8.1%で非アルコール性脂肪肝が主体を占めるという報告がある(6)。

2) 検査特性（感度、特異度などは良好か？）

無症候の成人を対象に、AST、ALT、GGTの感度・特異度を検討した文献は少なく本邦からの報告が2つあった。

金融機関の従業員2061人を対象として、検討した報告では、特異度はおおむね良好であったが、感度はかなり低かったという報告がある。脂肪肝についての感度は最も高いALTが35.8%（BMIと同等）、肥満のないアルコール多飲については最も高いGGTで20.5%、HCV感染症については最も高いALTが45.5%、HBV感染症については最も高いALTが31.3%であった(5)。

職場健診での過栄養性脂肪肝について感度・特異度を検討した報告では、脂肪肝が全体の12.3%あり、ALTとBMIの感度が60~65%でacceptableに及ばないが近い。しかし、

PPV は 28%以下で effectiveness は不十分であるとしている(7)。

3) 検査のリスク、費用（二次検査も含めて、リスクや費用は許容できるのか？）

採血検査でリスクは最小である。コストは 570 円で安価である(8)。

4) 発見された疾患を治療するときのネットベネフィット

肝機能検査では、特定の疾患の診断に直接は結びつかない。従って、2次健診—精密検査に結びつかねばならない。精検実施率が低いことがまず問題である。

疾患としては、ここでは過栄養性脂肪肝をとりあげる。一般に脂肪肝の予後は良好で、肝生検で炎症や繊維化のない脂肪肝症例 40 例を 11 年観察し、1 例も NASH や肝硬変にならなかったという報告がある(8)。最近、炎症や繊維化のある脂肪肝すなわち NASH では予後不良のことがあり、進んだ組織所見を有する 54 例では肝硬変への進展が 14 例に、肝関連死が 7 例に見られたという報告がある(9)。NASH 例に原発性肝癌が発症することがあるという報告も散見される。

無症候成人での NASH の頻度は不明であるが、欧米では肥満のない成人の 3%という推測がある。本邦での頻度についての報告はないが、肝生検例のうち約 10%という報告がある。

現在のところ、NASH の診断は肝生検によらねばならず、簡便な診断法はない。肝生検は「無症候成人集団に受け入れ可能な検査」とはいえない。疾患の進展の自然史は明らかでなく、治療的介入についても特異的なものは確立されておらず、metabolic syndrome の肝での表現として、カロリー制限、運動療法などの介入が有効と考えられている。NASH の研究の進展が待たれるところであるが、現状では、NASH の簡便な診断法が見出されるまでは、脂肪肝を特にスクリーニングの標的疾患としてとりあげるベネフィットは小さいといわねばならない。

2. 健診項目の効果を検討した研究

1) 健診項目の効果を直接検討した RCT

検索したがなし。

2) 健診項目を推奨するガイドライン

検索したがなし。USPSTF も Canada の Task Force も AST、ALT、GGT によるスクリーニングをとりあげていない。

3. 推奨レベル設定に関する考察

健診で AST、ALT、GGT によるスクリーニングを行なうと、脂肪肝症例が多く見出されるという観察がある。しかし、このような症例の予後は一般には（特に介入しなくても）

良好であり、一部予後不良な集団を判別するよい方法がない。健診により予後が改善する
とする証拠は不十分である。

Evidence の Quality は、Poor である。ベネフィットのレベルは Small と評価される。
従って、推奨レベルは Ins—Insufficient Evidence と判断する。

4. 備考

「肝機能検査」は、ウイルス性肝障害、アルコール性肝障害の発見にも関与する。この
点については、他の項目に譲る。なおこの目的で AST、ALT、GGT による健診が有用とす
る RCT、ガイドラインはなかった。

参考文献

1. Clark JM, et al. The Prevalence and Etiology of Elevated Aminotransferase Levels in the United States. *Am J Gastroent* 2003;98:960-967.
2. Patt CH, et al. Prevalence of Transaminase Abnormalities in Asymptomatic, Healthy Subjects Participating in an Executive Health-Screening Program. *Dig Dis Sci* 2003;48:797-801.
3. 矢島義昭ほか. 脂肪肝の疫学（超音波集団検診の調査から）. *日消誌*. 1986;83:2139-2144.
4. 水田敏彦ほか. 脂肪肝. *日本臨床* 2002;60:257-261.
5. Yano E, et al. Test Validity of Periodic Liver Function Tests in a Population of Japanese Male Bank Employees. *J Clin Epidemiol* 2001;54:945-951.
6. 河合直樹ほか. ホワイトカラーの職場における脂肪肝の検討—超音波および血液検査所見を中心に—. *日消誌* 1995;92:1058-1065.
7. Nomura K, et al. Efficacy and Effectiveness of Liver Screening Program to Detect Fatty Liver in the Periodic Health Check-Ups. *J Occup Health* 2004;46:423-428.
8. Teli MR, et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver: a Follow-up Study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.
9. Matteoni CA, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Diseases: A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-1419.

(田川一海)

XIX. HBV 抗原（対象疾患：HBV キャリア、B 型慢性肝炎）

症状のない健常成人を対象に、HBV キャリアや B 型慢性肝炎を発見する目的で、HBs 抗原検査を行なうことは推奨されるか？
そのような健診項目を実施することが推奨できるともできないともいえない。肝細胞癌を予防する少なくとも間接的なエビデンスがあるが、効果と害の比較が十分にはできない。（推奨レベル C）
なお、妊産婦、血液製剤の使用歴のある者、有症状者、肝機能検査異常者は、このような考察から除外されている。

1. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学

1995 年から 2000 年に初めて献血をおこなった 16-64 歳のうち、HBs 抗原陽性者は 0.63% であった。しかし B 型肝炎母子感染防止事業が 1986 年より開始されており、年代とともに陽性率は低下している(1)。また厚生労働省「平成 14 年度肝炎ウイルス検診等の実績及び平成 15 年度肝炎ウイルス検診の実施状況について」によれば、平成 14 年度に HBs 抗原陽性であったものの割合は、節目検診で 1.2%、節目外検診で 1.5% であった。40 歳以上では年齢別感染者率は 1.0-2.0% であり、ほぼ一定であった。アジア諸国での HB 感染者は多いといわれており、ニュージーランドでのスクリーニングでは陽性率 5.7% といわれるが(3)、これに比べれば低い。

我が国の HBs 抗原陽性者の中で、抗ウイルス療法や定期的観察が必要な患者がどの程度含まれているかは検索できなかった。

2) 検査特性（感度、特異度などは良好か？）

EIA, CLIA 法などによる測定が主に行われている。感度、特異度は検診スクリーニング目的では良好と考えられる(4)。ただし、このような検査を用いた場合、急性肝炎例や escape mutant 症例では HBV 感染があっても HBs 抗原が陰性となる。このような場合には HBe 抗原、HBV-DNA の測定が必要であるし、献血の目的では HBc 抗体や核酸増幅法によるスクリーニングが行われている。

3) 検査のリスク、費用（二次検査も含めて、リスクや費用は許容できるのか？）

通常の血液検査ですみ、費用は低くリスクも低いと考えられる。抗ウイルス療法に伴って組織学的な検討を行う場合、肝生検が必要となる。

4) 発見された疾患を治療する時のネットベネフィット

インターフェロン α やラミブジンなどの抗ウイルス療法が知られている。HBs 抗原陽性であっても非活動性の場合、抗ウイルス療法は適応とならない。HBs 抗原陽性 HBe 抗原陽

性患者に対しては、インターフェロン療法の有効性が知られており、メタ分析ではウイルスの増殖の停止は対照群 17%に比しインターフェロン群 37%と報告されている(5)。しかし患者にとってより重要な、抗ウイルス療法の肝臓癌発症予防効果や死亡率減少効果について検討した研究は少ない。少数例を対象とした RCT でこのような効果が示されているが(6)、報告は限られている。インターフェロン療法の副作用は高率にみられ、短期間のインフルエンザ様症状や、持続的な気分の変調などが知られている。複数の RCT の結果から 35%の患者では使用量の減量が必要になると報告されている (7)。しかし、HBs 抗原陽性集団で活動性患者にインターフェロンを用いる治療の費用対効果を検討した研究では、余命の延長効果があってその費用対効果は\$6337/QALY と報告されており、得られる効果は費用に見合うものと考えられた (8)。

5) 早期発見後の治療が症状発現後の治療より優れた効果をもたらすか？

HBs 抗原陽性患者をスクリーニングで発見したとしても、ALT が正常など非活動性病変のものに対する抗ウイルス療法の意義は確定していない。アジア、米国のガイドラインではこのような HBs 抗原陽性者に対する治療は勧めていない(9, 10)。

2. 健診項目の効果を検討した研究

1) 健診項目の効果を直接検討した RCT

検索したがなし

2) 健診項目の効果を検討した他の観察研究

検索したがなし

3) 健診項目に関して検討した費用効果分析

輸血や妊産婦を対象にした検討はあったが、一般住民を対象とした検討はなかった。

3. 推奨レベル設定に関する考察

健診で発見された HBs 抗原陽性者の HBe 抗原や ALT の状態は不詳であった。ALT が正常であり活動性がない場合は、経過観察のみで抗ウイルス療法の適応とならない。このような症例では早期発見の意義は不明確である。

HBs 抗原陽性で活動性の肝炎がある場合、抗ウイルス療法（特にインターフェロン）はウイルスマーカーを改善させる。このような治療の副作用はあるとしても、費用対効果は良好である。しかし肝細胞癌の発症予防や生命予後を改善させる効果についての検討は限定的である。

健診から診断、治療の流れを通じて、効果と害の比較は十分にはできないと考えた。なお USPSTF では、HBs 抗原健診を一般集団を対象として行うことは推奨レベル D として推

奨していない。

4. 備考

2002年4月から肝炎ウイルス検診が実施されている。これは40-45歳まで5歳間隔で施行する節目検診と、高危険群に対する節目外検診からなる(2008年度終了予定)。

なおHBs抗原、HBs抗体陰性者をスクリーニングしてワクチン接種を行う方法の是非については、今回検討していない。

参考文献

1. Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology*. 2004;47(1):32-40.
2. 厚生労働省、平成15年、<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/09/h0912-3.html>
3. Robinson T, Bullen C, Humphries W, Hornell J, Moyes C. The New Zealand Hepatitis B Screening Programme: screening coverage and prevalence of chronic hepatitis B infection. *N Z Med J*. 2005;118(1211):U1345.
4. 厚生労働省医薬局 Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No.170、B型肝炎ウイルスS抗原の検出を目的とする体外診断用医薬品の適正使用について (http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI170d.html)、平成13年9月
5. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993;119(4):312-23.
6. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1999;29(3):971-5.
7. Wong JB, Koff RS, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*. 1995;122:664-75.
8. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Spiegel BM. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2005;142(10):821-31.
9. Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I; Asian-Pacific Consensus Working Parties on Hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(3):239-45.
10. http://www.aasld.org/netFORUMAASLD/eweb/docs/chronichep_B.pdf

(新保卓郎)

XX. HCV 抗体(対象疾患:HCV キャリア、C 型慢性肝炎)

症状のない健常成人を対象に、HCV キャリアや C 型慢性肝炎を発見する目的で、HCV 抗体を測定することは推奨されるか？

一般健康成人に対し、そのような健診項目を実施することが推奨できるともできないともいえない。効果を示唆する少なくとも間接的なエビデンスがあるが、効果と害の比較は十分にはできない。(推奨レベルC)

高危険群（肝機能異常者、過去に大きな手術歴、大出血の病歴などがある場合）に対し、そのような健診項目を実施することが推奨できるともできないともいえない。効果を示唆する少なくとも間接的なエビデンスがあるが、効果と害の比較は十分にはできない。(推奨レベルC)

1. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学

厚生労働省の C 型肝炎に関する疫学研究班と日本赤十字社の検討によれば、1995 年 1 月から 2000 年 12 月まで、初回献血者 3,485,648 人中で、全体の HCV 陽性率は 0.49%であった。陽性率の年齢による違いが大きく、20-29 歳 0.2%、30-39 歳 0.8%、40-49 歳 1.3%、50-59 歳 1.8%、60-69 歳 3.4%であった。性別による違いはなかった(1)。

HCV 抗体陽性者のうち、HCV ウイルスを有する場合（HCV キャリア）と感染の既往があるが HCV ウイルスを有しない場合（既感染 HCV 抗体陽性者）がある。HCV キャリアは約 70%といわれている(2)。また HCV キャリアでも ALT が正常の場合などでは、抗ウイルス療法の適応となるかは議論がある(3)。HCV キャリアの中でも抗ウイルス療法が適応となる C 型慢性肝炎は必ずしも多くはなく、30%前後という報告もある(4)。

また新規の HCV キャリアの罹患は、繰り返して献血を行う者の検討から、人口 10 万人年あたり 1.8 であり、少ないと言われている(5)。

2) 検査特性（感度、特異度などは良好か？）

HCV 抗体が陰性の場合、HCV ウイルスは陰性の可能性が高いと考えられる。HCV 抗体が陽性の場合には、高力価、中力価、低力価の場合がある。高力価では HCV キャリアの可能性がかなり高いと考えられる。中力価、低力価の場合では、さらに HCV コア蛋白測定による HCV 抗原検査や、核酸増幅法(NAT)による HCV-RNA の定性検査を行う。このような検査手順により、HCV キャリアを発見するための感度・特異度は高いものと考えられる。

なお献血では平成 12 年 2 月より、HBV, HCV, HIV に対して 50 検体毎にプールした NAT が行われている。

3) 検査のリスク、費用（二次検査も含めて、リスクや費用は許容できるのか？）

通常の血液検査ですみ、費用は低くリスクも低いと考えられる。抗ウイルス療法に伴って組織学的な検討を行う場合、肝生検が必要となる。肝生検後の重大な合併症率は 1-2%、死亡率は 0.3%以下と報告されている(6,7)。

4) 発見された疾患を治療する時のネットベネフィット

HCV キャリアで ALT 高値の慢性肝炎が治療の対象となる。ALT 正常の場合に、治療すべきかどうかについては議論がある(3)。治療薬としてはインターフェロンが普及していたが、最近 PEG インターフェロン、リバビリンも利用されるようになり治療効果は改善している。特に PEG インターフェロンとリバビリンの併用では、sustained viral response (SVR) は 50%以上の症例で見られる(8-10)。SVR とは治療終了後 6 ヶ月後でも血中 HCV-RNA が陰性の場合である。SVR の症例を長期観察したコホート研究では、96%がその後も HCV-RNA は陰性であり、組織学的改善は 94%にみられた(11)。また国内からの報告でも、SVR が得られた場合、89%の症例で組織学的に炎症活動度が改善し、また繊維化の程度も改善することが示されている(12)。しかしながらこのような治療の副作用率は高く、うつ状態は 30%前後に発症し(8)、治療の中止は 14-22%生じる(7)。なお治療前の HCV genotype やウイルス量が治療後の SVR 獲得と関連がある。

本邦からの retrospective cohort 研究では、C 型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を行うと、無治療と比べて肝臓癌の発生率が低下することが示されている(13,14)。さらに死亡率は 0.367 となり、SVR の得られた場合は、0.148 となることが示されている(15)。

5) 早期発見後の治療が症状発現後の治療より優れた効果をもたらすか？

HCV 感染の自然経過の中で、症状がでる時期としては、慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌であろう。検診を行わずに C 型肝硬変の段階で発見してインターフェロン療法を行った場合でも、肝細胞癌の発症抑制や生存率の改善効果は認められている(16)。しかし肝硬変の段階で治療することより、スクリーニングを行って C 型慢性肝炎の段階で治療あるいは管理することが治療効果という点ではより優れている印象を受ける。しかし、スクリーニングの効果と害の比較はやや困難である。

2. 健診項目の効果を検討した研究

1) 健診項目の効果を直接検討した RCT

検索したが、該当する研究報告はみつからなかった。

2) 健診項目の効果を検討した他の観察研究

検索したが、該当する研究報告はみつからなかった。

3) 健診項目に関して検討した費用効果分析

米国からの費用効果分析では、スクリーニングをした場合はしない場合に比べて、費用が高く効果が小さくなると報告されている(17)。効果が小さくなった原因として、治療の合併症や HCV 陽性者のラベリングによる quality of life の低下を考慮にいたったためである。基礎分析では、HCV 陽性者のうち 20%がインターフェロン治療を継続して受けることが可能と仮定している。感度分析ではこれが 50%に増えるとスクリーニングを行うことの費用対効果比は\$50,000/QALY まで改善すると記載されている。また肝硬変への年間移行率などでも結果は影響を受けた。

国内からは佐賀県での健診事業に基づいた報告があり、これではスクリーニングは費用便益的に良好と報告されている(18)。そして HCV キャリアの有病率が 1%以上であれば良好としている。

3. 推奨レベル設定に関する考察

HCV 抗体の健診により、HCV キャリアや C 型慢性肝炎を発見し、治療することにより SVR を得て肝硬変、肝臓癌への進展を抑制し、死亡率を減少させるという、エビデンスの連鎖はある。直接的ではないが、間接的な効果のエビデンスはある。しかし、このような抗ウイルス療法は副作用も伴い、実施不能な患者や、適応とならない患者も多い。健診の効果と有害な側面とを価値付けした比較はやや困難であり、推奨レベルを C とした。

一方 USPSTF は、一般人に対するスクリーニングについては推奨レベル D としており、一般人に対して健診を行わないことを勧めている(6,7)。また高危険群に対しては Ins としている。この背景にある考察として、インターフェロンによりアウトカムが改善するとされた研究で対象となった C 型慢性肝炎患者が、スクリーニングで発見された集団ではないことをあげている。また、スクリーニング後に行われる肝生検の害やラベリングなどの影響、治療の副作用や治療中止が多いことなどをあげている。そして効果と害の比較が困難ながらも、害の可能性のほうが効果を上回るとして、推奨レベルを D としている。

4. 備考

2002 年 4 月から肝炎ウイルス健診がスタートしている。これは 40-45 歳まで 5 歳間隔で施行する節目健診と、高危険群に対する節目外健診からなる (2008 年度終了予定)。

参考文献

1. Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology*. 2004;47(1):32-40.

2. Prieto M, Olaso V, Verdu C, et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995;22:413-7.
3. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.
4. Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, et al. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002;136:288-92.
5. Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al. Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 1996;6:198-203.
6. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140:462-4.
7. Chou R, Clark EC, Helfand M; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:465-79.
8. Manns MP; McHutchison JG; Gordon SC; et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
9. Hadziyannis SJ; Sette H Jr; Morgan TR; et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
10. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
11. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997;127:875-81.
12. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-24.
13. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174-81.
14. Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998;129:94-9.

15. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002;123:483-91.
16. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001;357:196-7.
17. Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med* 2001;111:614-21
18. 石塚正敏. C型肝炎スクリーニング事業の保健経済的評価. *日本公衆衛生雑誌* 1999;46:447-465.

(新保卓郎)

XXI. 安静時12誘導心電図および負荷心電図（対象疾患：虚血性心疾患）

壮年者を対象として、虚血性心疾患を発見する目的で、安静時12誘導心電図および負荷心電図を行うことは推奨されるか？

そのような健診項目を実施することが推奨できるともできないともいえない。このような検査の有効性を示唆する十分なエビデンスはない。（推奨レベル Ins）

1. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学（特に無症候者など）

傷病分類別一般診療医療費でみると、「循環器系の疾患」5兆3460億円(22.4%)が最も多く、次いで「新生物」2兆7158億円となっており、最重要のテーマが循環器疾患であることがわかる(1)。

2) 検査特性（感度、特異度などは良好か？）

このスクリーニング法は、心電図のST変化により心筋虚血を診断する手法である。一方において心電図上のST変化は、心筋虚血以外の要素、すなわち高血圧症などによる左室肥大によっても生じる所見であり、心筋虚血に特有な所見ではなく偽陽性が多い。また、感度にも問題がある。

メタ分析によると、負荷心電図の感度および特異度は、それぞれ68%と77%である(2)。また、負荷心電図は、脚が不自由で歩行が困難な症例にはかけられない。

3) 検査のリスク、費用（二次検査も含めて、リスクや費用は許容できるのか？）

安静時12誘導心電図には、リスクはない。検査にかかる費用も少ない。負荷心電図のトレッドミル法は、運動負荷検査なので小さいながらリスクはある。費用として器械の費用、人件費などがかかる。精密検査で冠動脈造影などを行う場合の負担は大きい。

4) 発見された疾患を治療する時のネットベネフィット

循環器疾患は傷病別分類医療費の点からも第一位を占めており、その削減は重要課題である。虚血性心疾患を死亡率の高い心筋梗塞発症以前に早期発見し治療することは生命を救うという点からも有用であるし、医療費の節約にもなることは明らかである。

5) 早期発見後の治療が症状発現後の治療より優れた効果をもたらすか？

心筋梗塞発症前に冠動脈病変を発見できれば治療効果は優れる。死亡率などのアウトカムも改善するし、医療費も節約される。

2. 健診項目の効果を検討した研究

1) 健診項目の効果を直接検討した RCT

なし

2) 健診項目の効果を検討した他の観察研究

I. Honolulu Heart Program 研究(3)

コホート研究で観察開始時の安静時 12 誘導心電図が、その後の冠疾患の発症を予測するか検討している。対象はハワイに移住した日系男性で、1965 年の時点でオアフ島に居住する年齢 45-68 歳の 8006 名の男性から、明確な冠疾患の既往のあるもの 324 名を除いた 7682 名であった。12 年間フォローアップし、アウトカム指標は冠疾患の発症であった。7682 名のうちその後 621 名(8%)が 12 年以内に冠疾患を発症した。多変量解析の結果、安静時心電図異常は冠疾患の独立した危険予知因子であるが、心電図異常は偽陽性が多いので心筋虚血のスクリーニングには効率が悪い。

II. Seattle Heart Watch 研究(4)

1971 年-1974 年に登録した冠動脈疾患の既往のない、4,158 名を毎年 10 年間フォローした。標準 Bruce 法を用いて多段階トレッドミル負荷心電図を行って評価した。その結果、負荷心電図が陽性でも、無症候者では 10 年以内に冠疾患に罹患または突然死に至る確率は低かった。無症候者に負荷心電図をむやみに行っても効率が悪く、ハイリスク群にしぼって行うべきと考えられた。

III インディアナ州警官のコホート研究(5)

916 名の警察官に対して、初回健康診断として問診と身体所見、安静時 12 誘導心電図、空腹時血糖、コレステロール値、中性脂肪値した。初回健康診断の後トレッドミル負荷心電図を行い、その後は一定の間隔でトレッドミル負荷心電図を繰り返した。結果として、むしろトレッドミル負荷心電図で正常所見のものに、心筋梗塞発症や心臓突然死が多く発生した。トレッドミル負荷心電図での ST 異常所見は、狭心症の予知には使えるが、心筋梗塞や心臓突然死に予知には不適であった。

IV. BLSA 研究サブ解析(6)

無症候者に定期的にトレッドミル負荷心電図を行うことで、冠動脈イベントの予知力が改善するか検討された。仮説は、定期的な負荷心電図で最初正常所見であったものが後に陽性所見を示すことで冠疾患をより鋭敏にスクリーニングということである。ボルティモア地区に住む、病歴、身体診察、12 誘導心電図で心疾患のない 726 名の男女(平均 55.1 歳)に、2-4 年毎にトレッドミル負荷心電図を行い、7.4 年間追跡して、冠疾患イベントの発生を検討した。その結果、最初のトレッドミル負荷心電図で陽性を呈した症例群と最初は正常だが 2 回目以降に有意な ST 変化を呈した症例群との間に冠疾患イベント発生率の差はみられなかった。

3) 健診項目に関して検討した費用効果分析

I. 文献(7)

1990年から1993年まで、クリーブランドクリニックに紹介された約4000名の無症候な成人の連続症例に運動負荷心電図を施行した。このうち19例(0.44%)のみに重症の冠動脈疾患がみられ、うち14例がCABG手術を受けた。1例の重症冠疾患患者を発見するのに\$39,623のスクリーニング費用がかかった。

II 文献(8)

判断分析モデルを用いて、無症候成人男性を運動負荷心電図でスクリーニングする場合における費用対効果が検討された。このモデルではスクリーニングにより重症冠動脈疾患を発見して血行再建術を行った場合に、どれくらいの余命の延長が得られまた費用が必要かという視点で検討された。その結果、60歳男性をスクリーニングした場合、1年の余命の延長あたり\$24,600であった。一方40歳男性では\$80,349、女性では\$21,6496と高額になった。したがって、全員を対象にスクリーニングとして運動負荷心電図を行うことは効率的ではなく、冠危険因子を持つ高齢男性に絞って行うことがよいと報告された。

3. 推奨レベル設定に関する考察

安静時12誘導心電図検査では、虚血性心疾患の早期発見につながることはない(9)。また、負荷心電図(マスター法、トレッドミル法)も、感度、特異度ともに良くない点から、やみくもに虚血性心疾患のスクリーニングに用いるには問題がある。

なかんずく、虚血性心疾患の有病率が低い50歳以前の男女に負荷試験を行うことは、費用対効果の点で劣る。すなわち有病率が高い患者において負荷試験陽性であれば、虚血性心疾患をもっている確率が高いが、有病率の低い患者においては偽陽性ばかりが増えるからである(10)。

4. 備考

虚血性心疾患のうち、最も生命に関わる心筋梗塞は、必ずしも労作性狭心症(労作をしたときに胸部症状が出る)を前兆としない。そのため、心筋梗塞発症を予知するためにスクリーニング検査として心電図や負荷心電図を用い労作性狭心症の発見に努めることは、一般的に適切ではない。これは、近年Ambrose(11)、Falk(12)、Fuster(13)らの研究により、急性心筋梗塞は、必ずしも強い狭窄部位でない、冠動脈壁のプラーク・ラプチャーにより生じることが明らかになってきたからである。

しかし、安静時心電図には、無症候性の心房細動の発見など、一定の有用性があるので、現在節目健診などで行っているものをにわかに中止する必要はないと考えられる。

参考文献

1. 平成14年度国民医療費の概況. 厚生労働省大臣官房統計情報部
2. Gianrossi R; Detrano R; Mulvihill D, et al: Exercise-induced ST depression in the diagnosis of

- coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80(1):87-98.
3. Knutsen R, Knutsen SF, Curb JD, Reed DM, Kauz JA, Yano K. The predictive value of resting electrocardiograms for 12-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 1988;41:293-302.
 4. Bruce RA, Hossack KF, DeRouen TA, Hofer V. Enhanced risk assessment for primary coronary heart disease events by maximal exercise testing: 10 years' experience of Seattle Heart Watch. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:565-573.
 5. McHenry PL, O'Donnell J, Morris SN, Jordan JJ. The abnormal exercise electrocardiogram in apparently healthy men: a predictor of angina pectoris as an initial coronary event during long-term follow-up. *Circulation* 1984;70:547-551.
 6. Josephson RA, Shefrin E, Lakatta EG, et al: Can serial exercise testing improve the prediction of coronary events in asymptomatic individuals?. *Circulation* 1990;81:20-24.
 7. Pilote L, Pashkow F, Thomas JD, et al: Clinical Yield and cost of exercise treadmill testing to screen for coronary artery disease in asymptomatic adults. *Am J Cardiol* 1998;81:219-224
 8. Sox HC Jr, Littenberg B, Garber AM. The role of exercise testing in screening for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1989;110:456-69.
 9. Sox HC Jr, Garber AM, Littenberg B. The resting electrocardiogram as a screening test: a clinical analysis. *Ann Intern Med* 1989;111:489-502.
 10. Diamond, GA, Forrester, JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350.
 11. Ambrose JA; Tannenbaum MA; Alexopoulos D, et al: Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12(1):56-62.
 12. Falk E; Shah PK; Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92(3):657-71.
 13. Fuster V; Badimon L; Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326(4):242-50.

(上塚芳郎)

XXII. 胸部エックス線（対象疾患：肺がん）

無症候の健常成人を対象に、肺がんを発見する目的で、胸部エックス線検査を行なうことは推奨されるか？

そのような健診項目を実施することが推奨できるともできないともいえない。このような検査の有効性を示唆する十分な証拠はない。（推奨レベル Ins）

ただし国内から、胸部エックス線検査と喀痰細胞診を用いた検診で肺癌死亡率が低下するという複数の症例対照研究が報告されている。がん検診の適正化に関する調査研究事業「新たながん検診手法の有効性評価」では、「わが国における現行の肺がん検診は、適切に行うならば死亡率減少に寄与する可能性が高く継続して実施する相応の根拠がある」と記載されている(1)。また「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2003年版」では胸部エックス線検査と喀痰細胞診を用いた肺がん検診の推奨グレードをBと記載している(2)。

1. 健診項目の考察に必要な要因

1) 疫学

わが国における「気管、気管支及び肺」の悪性新生物による死亡率（人口10万対）は年々増加傾向にある。厚生労働省の報告によると、昭和45年には人口10万対の死亡率は10.2であったのに対し、昭和60年には23.8と約2倍、平成16年にはその2倍の47.5と上昇傾向である(3)。悪性新生物（がん）による部位別死亡率はこれまで胃がんが1位であったが、肺がんの上昇傾向が顕著で平成5年に初めて胃がんを上回り、男性で肺がんが1位となった。女性では第3位であるが、以前と比較すると年々増加傾向である(4)。

国別の比較では、アメリカ、カナダ、イギリス、フランス、イタリア、ドイツ、スウェーデン、ロシアそれぞれで肺がんの死亡率は1位であるが、日本は人口10万対死亡率がイタリア、フランスに続いて3位である。日本では肺がんによる死亡率は増加傾向であるが、アメリカでは2002年の報告によると、肺がんの罹患者は推定169,400人（がん罹患者全体の約13%）で、1984年にピークとなり、90年代に入ってから上昇を続けたが、98年以降は横ばい状態となり、死亡率は1992年から1998年にかけては1.9%低下している(5)。

2) 検査特性（感度、特異度などは良好か？）

胸部エックス線検査は、一般開業医から大病院いずれの施設でも、撮影用エックス線装置があれば施行可能な検査である。しかし、異常陰影の指摘については、進行がんでは呼吸器科医や放射線科医でなくとも指摘可能であるが、手術可能な早期がんの指摘については、専門家でも困難な場合がある(6)。胸部エックス線撮影には、大きく分けて間接撮影、単純撮影、computed radiographyの3つがある。間接撮影は結核の集団検診を目的に開発されたため、それほど空間分解能が良くない。間接撮影の腫瘍影の抽出能力は10mm程度であるが、読影能はやや劣り、20mm程度であり、微小な肺がんを検出することは困難で

ある。単純撮影は一般的に普及している撮影方法で、受像系の空間分解能は 0.05~0.1mm 程度である。しかし被写体の状態（肺組織、血管、気管支、被写体の動き）により腫瘤影抽出能は 5mm 程度となり、読影限界は 8mm 程度である。computed radiography は被曝量が軽減され、デジタル画像であるためコントラスト分解能を改善することができるが、腫瘤の検出能力はあまり変わらない。近年はコンピュータを用いた診断補助が開発されてきており、有効であると思われる(7)。

3) 検査のリスク、費用（二次検査も含めて、リスクや費用は許容できるのか？）

de González AB らは、各国のエックス線、CT など放射線検査の頻度や、検査による被ばく量、さらに年齢、性別、臓器ごとに示した放射線の被ばく量と発がん率の関係についてのデータなどを基に、検査に伴う 75 歳までの発がん者数を推定している(8)。イギリス国内での 1998 年の人口を元に推測した放射線被曝による肺がんの累積危険度は男性で 0.007%、寄与危険度は 0.1%、発生数は 13,850 人、女性では累積危険度 0.013%、寄与危険度は 0.5%、発生数は 7217 人であったとしている。この報告では、わが国での被ばく量が他国より高いことが示されており、頻回の放射線検査によって、がん発生頻度が上昇することが示唆されている。

また、胸部エックス線検査によるコスト分析についての研究は今のところない(9)。

4) 発見された疾患を治療する時のネットベネフィット

肺がんが早期発見された場合、手術により延命効果があることは示されている(10-12)。手術不能の進行非小細胞肺がんの場合、いくつかのメタアナリシスにより、化学療法が有意に生存期間を改善することが示されている(13-16)。また、QOL をエンドポイントの一つとした臨床試験でも、化学療法を行うことによって QOL の改善が得られたことが示されている(17)。小細胞癌の場合、臨床病期 I 期では、手術の併用により生存率が改善することが示されており(18)、進行小細胞癌の場合は化学療法を行うことが勧められている(19,20)。

5) 早期発見後の治療が症状発現後の治療より優れた効果をもたらすか？

大阪府にて 1995 年から 99 年の間、新発届出患者で進行度が判明した例を対象とした研究で、検診で発見された肺がん患者のうち、限局型であったのが 48.2%、所属リンパ節転移があったのが 25.3%、隣接臓器浸潤が認められたのが 10.0%、遠隔転移が認められたのが 16.0%であった。一方、検診以外で発見された患者では、限局型が 22.0%、所属リンパ節転移が 19.4%、隣接臓器浸潤が 20.3%、遠隔転移が 38.3%とより進行して発見される傾向にあった。この研究では、検診発見例ではより早期に発見されているように見えるが、lead time bias の存在が考えられ、単純に検診発見例と症状出現後の発見例での予後の比較はできない。